

Psychosis and the environment

Citation for published version (APA):

Frissen, A. (2016). *Psychosis and the environment: multimodal assessment of environmental risk factors for psychotic disorders*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20161221af>

Document status and date:

Published: 01/01/2016

DOI:

[10.26481/dis.20161221af](https://doi.org/10.26481/dis.20161221af)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary



In this thesis known environmental risk factors for psychotic disorders were studied and an attempt was made to unravel how these environmental risk factors may contribute to psychotic disorders. Although there is sufficient evidence that childhood urbanicity, childhood trauma and cannabis are risk factors for psychotic disorder, the underlying etiologic processes to psychosis need further exploration. Whether maternal influenza is a true risk factor for psychotic disorders is uncertain, studies disagree and there is need for clarification. Instead of focussing on one research methodology, different strategies were used: epidemiological, ecological and neuro-imaging approaches were used in an attempt to untangle the associations. In addition to patients with a psychotic disorder and healthy controls, healthy siblings of patients with a psychotic disorder were included in most studies.

In *Chapter 1* the environmental risk factors, which are studied in this thesis, are discussed: maternal influenza during pregnancy, childhood urbanicity, childhood trauma and cannabis. Previous research describing the association between these risk factors and psychotic disorder is summarized and possible underlying (neuro-biological) pathways are debated. In addition, previous research of structural neuroimaging findings in association with these environmental risk factors are discussed.

In *Chapter 2* maternal influenza as a risk factor for schizophrenia was studied. Not all studies agree that maternal influenza is a risk factor. A meta-analysis was conducted to examine whether births during the nine-month period following the influenza pandemic of 1957 was a risk factor for schizophrenia. Three types of studies were distinguished: Type A studies included eight ecological study groups from Europe, America and Australia that compared the risk of schizophrenia among subjects born any time within the nine-month period following the influenza pandemic with that amongst those born in the corresponding periods of time in the previous and/or subsequent year. Although it was not known whether the mothers actually had influenza, it was assumed that these children had been exposed. Recent publications on influenza pandemics assume that 50% of the population is infected. Type B studies were ecological studies from Japan. The Japanese (1957) influenza pandemic arrived in two waves. For this reason, the Japanese studies were considered to be different from the other ecological studies. Two studies compared the risk of schizophrenia among children whose mothers reported having had influenza during the pandemic with those mothers who reported not having had influenza during the pandemic, type C studies. The pooled results for the three types of studies were negative: there was no evidence for increased risk of schizophrenia after being exposed in utero to the 1957 pandemic of influenza. From this meta-analysis the evidence to support the maternal influenza hypothesis is insufficient.

Behavioural sensitisation was tested as a mechanism that links childhood urbanicity to psychotic disorders in *Chapter 3*. Previous research revealed that individuals with psy-

chotic disorders showed increased emotional reactivity to stressful daily life events compared to individuals without a psychotic disorder. In *Chapter 3* the experience sampling method (ESM) was used to study stress reactivity and its association with psychotic disorders and childhood urbanicity. The study population consisted of patients with a psychotic disorder, healthy siblings of patients with a psychotic disorder, and healthy controls. The findings demonstrated that patients with a psychotic disorder displayed higher levels of negative affect (NA), in relation to subjective stress (SS), regardless of urbanicity levels. This is a replication of previous research. Contrary to our expectations, results indicated that urbanicity was associated with *blunted* rather than enhanced increase in NA after exposure to SS, consistently across the three groups (patients, siblings and controls). The findings suggest that urban upbringing may occasion "habituation" rather than "sensitization" across groups, which may or may not be relevant for the onset of a psychotic disorder.

In *Chapter 4* childhood trauma and childhood urbanicity were examined together. The study population was comprised of patients with a psychotic disorder and healthy controls. Tests were carried out to see whether childhood urbanicity moderates the association between childhood trauma and psychotic disorder and whether childhood urbanicity is associated with higher levels of childhood trauma in individuals with a psychotic disorder. Childhood urbanicity appeared to moderate the association between childhood trauma and psychosis: the risk-increasing effect of childhood trauma for psychotic disorder was stronger for higher levels of childhood urbanicity. Further, our results suggested that individuals who later develop a psychotic disorder could be more susceptible to childhood trauma when growing up in an urban environment.

In *Chapter 5* intergenerational educational achievements in psychotic disorder were examined and whether childhood trauma and childhood urbanicity influence intergenerational educational performance. Overall, the participants had a higher level of education than their parents. This difference was significantly less in the patient group and the healthy siblings were in between the controls and the patients. Higher levels of childhood urbanicity were associated with decreased intergenerational difference in educational achievements. However, there was no evidence that associations between intergenerational educational achievements and childhood urbanicity differed for patients, siblings or controls. Childhood trauma did not seem to affect intergenerational educational achievements, and childhood trauma was not differentially associated with intergenerational educational differences across psychotic patients, siblings, and in controls.

In *Chapters 6 and 7* a multimodal approach was applied to study environmental risk factors: structural neuro-imaging data, objective phenotypes of psychotic disorder, are combined with epidemiologic data. Both chapters also explored gender differences,

since findings of structural alterations in psychotic disorders seem to be more extensive in the male population. Patients with a psychotic disorder, healthy siblings and healthy controls were included in the study population. In *Chapter 6* cortical thickness (CT) as the outcome of differential exposure to urban upbringing was studied. CT was significantly lower in the patient group compared to the controls, but not in the siblings compared to the controls. There was no evidence that the negative association between (familial risk for) psychotic disorder and CT was moderated by childhood urbanicity.

In *Chapter 7* gray matter volume (GMV) and exposure to childhood trauma, childhood urbanicity and cannabis was studied. GMV was significantly smaller in the patient group compared to the controls; siblings did not differ significantly from controls. In contrast with the results of *Chapter 6*, the negative association between psychotic disorder and GMV was moderated by childhood urbanicity in the male patients only. In the male patients there was a negative association between GMV and childhood urbanicity. Higher levels of childhood trauma were significantly associated with reduced GMV in patients, both male and female. Cannabis use was significantly associated with reduced GMV in male patients. The findings suggest that reduction of GMV in psychotic disorder may be the outcome of differential sensitivity to environmental risks, particularly in male patients.

In *Chapter 8* the main findings of the separate studies are discussed and integrated with one another. The clinical implications of this thesis and possible directions of future research are described.

Samenvatting



In dit proefschrift werden omgevingsrisicofactoren voor psychotische stoornissen onderzocht. Hoewel er voldoende bewijs is dat opgroeien in een stedelijke omgeving, jeugdtrauma en cannabis risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van een psychotische stoornis, zijn de onderliggende etiologische processen nog onvoldoende bekend. Of influenza infectie van de moeder tijdens de zwangerschap daadwerkelijk een risicofactor is voor psychotische stoornissen is nog niet duidelijk. In dit proefschrift werden verschillende onderzoekstechnieken gebruikt in een poging de relatie tussen de risicofactoren en psychotische stoornissen te verhelderen, namelijk epidemiologische en ecologische methoden, en structurele beeldvorming van het brein. In de meeste studies werden niet alleen patiënten met een psychotische stoornis en gezonde controles geïncludeerd, maar ook gezonde broers en zussen van patiënten met een psychotische stoornis.

In *hoofdstuk 1* wordt een overzicht gegeven van de omgevingsrisicofactoren die in dit proefschrift werden bestudeerd, namelijk: influenza infectie van de moeder tijdens de zwangerschap, opgroeien in een stedelijke omgeving, jeugdtrauma en cannabis. Er wordt een samenvatting gegeven van voorgaand onderzoek dat de relatie tussen psychotische stoornissen en deze risicofactoren beschrijft en van mogelijke onderliggende processen. Ook wordt er aandacht besteed aan structureel beeldvormend onderzoek van het brein in relatie tot psychotische stoornissen en bovengenoemde risicofactoren.

Influenza infectie van de moeder tijdens zwangerschap als risicofactor voor psychotische stoornissen is het onderwerp van *hoofdstuk 2*. Eerdere studies naar deze risicofactor zijn het niet eens, wat maakt dat het tot nu toe onvoldoende duidelijk is of dit daadwerkelijk een risicofactor is voor het ontwikkelen van een psychotische stoornis. Er werd een meta-analyse uitgevoerd om te onderzoeken of geboorte gedurende 9 maanden na de influenza pandemie van 1957 een risicofactor is voor schizofrenie. Drie typen studies werden onderscheiden. Type A studies zijn 8 ecologische studies die werden uitgevoerd in Europa, Amerika en Australië. In deze studies werd het risico op het ontwikkelen van schizofrenie in personen die werden geboren 9 maanden na de pandemie vergeleken met het risico in de jaren voorafgaand en volgend op de pandemie. Hoewel het in deze studies niet bekend is of de moeders daadwerkelijk een influenza infectie hebben door gemaakt, werden deze kinderen beschouwd als blootgesteld aan de risicofactor. Recent onderzoek laat zien dat gedurende een influenza pandemie 50% van de populatie geïnfecteerd raakt. Type B studies zijn 3 ecologische studies uit Japan. In Japan waren er twee golven van de influenza pandemie, daarom werden deze studies anders beschouwd dan type A studies. Tenslotte, waren er ook 2 studies die het risico op schizofrenie bij moeders die rapporteerden influenza te hebben gehad vergeleken met moeders die rapporteerden geen influenza te hebben gehad, type C studies. De samengevoegde resultaten van de type A, B en C studies waren negatief: er was geen bewijs van een verhoogd risico op schizofrenie na blootstelling aan de influenza pandemie van 1957 in utero. Deze meta-analyse levert onvoldoende bewijs voor de maternale influenza hypothese.

In *hoofdstuk 3* werd onderzocht of gedragssensitisatie een mogelijk proces is dat de relatie tussen opgroeien in stedelijke omgeving en psychotische stoornissen kan verklaren. Eerder onderzoek liet zien dat personen met een psychotische stoornis een toegenomen emotionele reactiviteit laten zien als reactie op dagelijkse stressoren vergeleken met personen zonder een psychotische stoornis. In hoofdstuk 3 werd gebruik gemaakt van de experience sampling method om stress-activiteit en de relatie met psychotische stoornis en opgroeien in de stad te onderzoeken. De studie populatie bestond uit patiënten met een psychotische stoornis, gezonde broers/zussen en gezonde controles. De resultaten bevestigden eerder onderzoek en lieten zien dat patiënten met een psychotische stoornis meer negatieve emoties ervaren na blootstelling aan subjectieve stress, onafhankelijk van stedelijkheid gedurende de jeugd. Tegengesteld aan onze verwachtingen was dat hogere stedelijkheid gedurende de jeugd was geassocieerd met een verminderde toename van negatieve emoties na blootstelling aan subjectieve stress in alle drie de groepen (patiënten, broers en zussen en controles). Deze resultaten suggereren dat opgroeien in de stad leidt tot gewenning in plaats van sensitivatie, het is nog niet duidelijk of dit relevant is voor het ontwikkelen van een psychotische stoornis.

In *hoofdstuk 4* werden de risicofactoren opgroeien in stedelijke omgeving en jeugd-trauma beiden onderzocht. De onderzoekspopulatie bestond uit patiënten met een psychotische stoornis en gezonde controles. Er werd getoetst of opgroeien in de stad de associatie tussen jeugdtrauma en psychotische stoornissen beïnvloedt en of opgroeien in de stad geassocieerd is met meer jeugdtrauma bij personen met een psychotische stoornis. Opgroeien in de stad leek de relatie tussen jeugdtrauma en psychotische stoornissen te beïnvloeden: het risico verhogende effect van jeugdtrauma was groter bij hogere stedelijkheid gedurende de jeugd. Ook lieten de resultaten zien dat personen die op latere leeftijd een psychotische stoornis ontwikkelen mogelijk meer worden blootgesteld aan jeugdtrauma wanneer ze opgroeien in een stedelijke omgeving.

In *hoofdstuk 5* werd gekeken naar prestaties in onderwijs in relatie tot psychotische stoornissen en of jeugdtrauma en opgroeien in de stad invloed hadden op deze relatie. In de gehele studiep populatie hadden de deelnemers een hoger opleidingsniveau dan hun ouders. Dit verschil was significant kleiner bij de patiënten met een psychotische stoornis, de gezonde broers en zussen zaten qua uitkomst tussen de patiënten en de controles in. Hogere stedelijkheid gedurende de jeugd was geassocieerd met een verminderd intergenerationeel verschil in opleidingsprestaties. Er was geen bewijs dat de associatie tussen intergenerationele opleidingsprestaties en stedelijkheid gedurende de jeugd verschilde voor patiënten, broers/zussen en controles. Jeugdtrauma leek intergenerationele opleidingsverschillen niet te beïnvloeden, ook niet in de drie groepen afzonderlijk.

In *hoofdstuk 6* en *7* werd een multimodale benadering gebruikt: structurele beeldvorming van het brein werd gecombineerd met epidemiologische data. In beide hoofdstukken werden ook geslachtsverschillen onderzocht, omdat structurele afwijkingen van het brein bij psychotische stoornissen groter lijken in de mannelijke populatie. Patiënten met een psychotische stoornis, gezonde broers/zussen en gezonde controles werden geïnccludeerd in deze studies. In *hoofdstuk 6* werd onderzocht of verschillende maten van blootstelling aan stedelijkheid gedurende de jeugd invloed had op de dikte van de cortex. Corticale dikte was significant minder in patiënten in vergelijking met controles, maar niet in broers/zussen in vergelijking met controles. Er waren geen aanwijzingen dat de negatieve associatie tussen psychotische stoornis en corticale dikte werd beïnvloed door stedelijkheid tijdens de jeugd.

In *hoofdstuk 7* werd gekeken naar het totaal volume van de grijze stof in relatie tot jeugdtrauma, stedelijkheid tijdens de jeugd en cannabis. Het volume van de grijze stof volume was significant lager in de patiënten in vergelijking met de controles, broers/zussen verschilden niet significant van de controles. In tegenstelling tot de resultaten van hoofdstuk 6, leek de associatie tussen psychotische stoornissen en grijze stof volume wel beïnvloed te worden door stedelijkheid tijdens de jeugd, maar alleen in de mannelijke patiënten. In de mannelijke patiënten was er sprake van een negatieve associatie tussen grijze stof volume en stedelijkheid tijdens de jeugd. Jeugdtrauma was geassocieerd met een sterkere reductie van grijze stof volume in de patiënten, zowel mannen als vrouwen. Cannabis was significant geassocieerd met afname van grijze stof volume in de mannelijke patiënten. Deze resultaten suggereren dat afname van het volume van de grijze stof in het kader van een psychotische stoornis het resultaat kan zijn van blootstelling aan omgevingsfactoren, vooral in mannelijke patiënten.

In *hoofdstuk 8* worden de hoofdbevindingen van de afzonderlijke studies besproken en geïntegreerd met elkaar. Klinische implicaties en mogelijke richtingen voor verder onderzoek worden benoemd.